

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hiperglikemia

##### 2.1.1 Definisi

Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa. Dalam darah melebihi batas normal (Perkeni, 2015). Prediabetes merupakan kondisi tingginya gula darah puasa (gula darah puasa 100-125mg/dL) atau gangguan toleransi glukosa (kadar gula darah 140-199mg/dL, 2 jam setelah pembebanan 75 g glukosa). Bila kadar gula darah mencapai >200 mg/dL maka pasien ini masuk dalam kelas DM (Rochmah, 2007). Menurut *American Diabetes Association* (ADA), kondisi hiperglikemia adalah kadar glukosa puasa yang lebih tinggi dari 110 mg/dL.

Hiperglikemia terjadi ketika tubuh kekurangan insulin dalam jumlah tertentu, dimana kadar glukosa darah diasup tidak dapat dimanfaatkan secara efektif sehingga glukosa dalam darah terlalu tinggi. Diabetes berhubungan dengan metabolisme kadar glukosa dalam darah dapat disebut pula sebagai *silent killer* karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam komplikasi dan hingga kini belum tuntas penanganannya (Fatimah, 2015).

##### 2.1.2 Epidemiologi

Hiperglikemia menjadi salah satu gejala awal seseorang mengalami gangguan metabolik yaitu diabetes melitus (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Data Riset Kesehatan Dasar 2013 menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes dengan ciri khusus yaitu kondisi hiperglikemia di Indonesia semakin meningkat sejak tahun 2007 yaitu sebesar 5,7% menjadi 6,8% di tahun 2013. Hiperglikemia

dapat disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas dalam menghasilkan insulin maupun ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan insulin yang dihasilkan dengan baik (Kemenkes RI, 2014).

### 2.1.3 Tanda dan Gejala

Gejala awal umumnya yaitu (akibat tingginya kadar glukosa darah) :

1. Polidipsi (Peningkatan rasa haus)
2. Poliuri (Peningkatan pengeluaran urin)
3. Berat badan turun
4. Candidiasis pada vagina
5. Mudah lelah, letih, dan lesu
6. Konstipasi
7. Gangguan penglihatan
8. Parastesi
9. Infeksi kulit berulang

### 2.1.4 Etiologi

Penyebab tidak diketahui dengan pasti akan tetapi pada umumnya diketahui kekurangan insulin penyebab utama dan faktor herediter yang memegang peranan penting. Literatur lain menyebutkan penyebab hiperglikemia adalah akibat pengangkatan pankreas, kerusakan secara kimiawi sel beta pulau langerhans, faktor predisposisi herediter, obesitas, faktor imunologi yaitu respon autoimun (Arfawati, 2015). Hiperglikemia akut paling umum disebabkan oleh asupan nutrisi, inaktivasi, inadekuat medikasi antidiabetik, atau kombinasi dari faktor-faktor tersebut (Ruderman, 2013).

Klasifikasi gangguan glikemi berdasarkan etiologinya :

### 1. Tipe 1

Disebabkan oleh rusaknya sel  $\beta$  pankreas biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut. Rusaknya sel  $\beta$  pankreas dapat disebabkan oleh autoimun atau idiopatik.

### 2. Tipe 2

Merupakan tipe DM yang sering ditemui, akibat dari kerusakan dalam proses sekresi insulin dan atau akibat resistensi insulin dan sering terjadi adalah kombinasi dari keduanya.

### 3. Tipe spesifik lain

- Kerusakan genetik tertentu yang mempengaruhi fungsi sel  $\beta$  pankreas
- Kerusakan gen dalam fungsi insulin
- Penyakit pada pankreas
- *Endocrinopathies*
- Induksi obat atau bahan kimia tertentu
- Infeksi

#### 2.1.5 Patofisiologi Hiperglikemia

Hiperglikemia dapat disebabkan defisiensi insulin yang dapat disebabkan oleh proses autoimun, kerja pankreas yang berlebih dan herediter. Insulin yang menurun mengakibatkan glukosa sedikit yang masuk ke dalam sel. Hal itu bisa menyebabkan lemas dan kadar glukosa dalam darah meningkat. Kompensasi tubuh dengan meningkatkan glukagon sehingga terjadi glukoneogenesis. Selain itu tubuh akan menurunkan penggunaan glukosa oleh otot, lemak dan hati serta peningkatan produksi glukosa oleh hati dengan pemecahan lemak terhadap kelaparan sel. Dengan

menurunnya insulin dalam darah, asupan nutrisi akan meningkat sebagai akibat kelaparan sel. Menurunnya glukosa intrasel menyebabkan sel mudah terinfeksi. Gula darah yang tinggi dapat menyebabkan penimbunan glukosa pada dinding pembuluh darah menjadi keras (aterosklerosis) dan bila plak ini terlepas akan menyebabkan trombus (Arfawati,2015).

#### 2.1.6 Terapi

Suatu diet yang tepat masih merupakan unsur fundamental dalam terapi semua pasien diabetes. Namun demikian, pada lebih dari separuh kasus penderita gagal menjalankan dietnya. Alasan-alasannya antara lain rumitnya instruksi diet dan buruknya pemahaman tentang tujuan dari diet baik dari pasien maupun dokter. Terapi DM yang sekarang banyak dilakukan adalah dengan menggunakan Obat Antidiabetes (OAD) Oral yaitu:

##### a. Biguanides

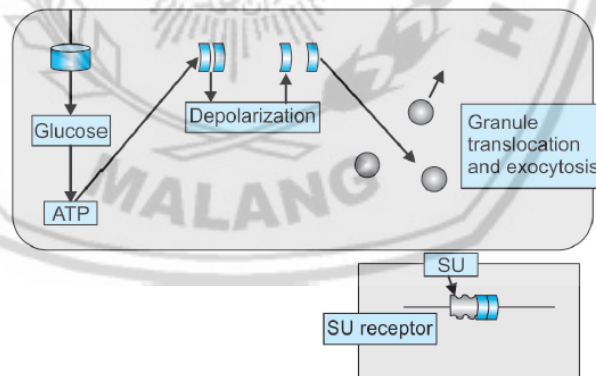
Metformin adalah terapi lini pertama pada penderita DM tipe 2. Metformin bekerja dengan menghambat glukoneogenesis. Efek samping pada saluran cerna termasuk anoreksi, mual, muntah dan diare, mungkin terjadi penurunan berat badan (Powers, 2013).

##### b. Sulfonilurea

Sulfonilurea adalah insulin secretagogues akan meningkatkan fungsi sel  $\beta$  pankreas dan meningkatkan sekresi insulin. Saat ini yang digunakan dalam praktek adalah sulfonilurea dari generasi kedua dan ketiga (glibenclamide, glipizide, gliklazid dan glimepiride) oleh karena sulfonilurea generasi pertama tersedia lagi. Sulfonilurea

menstimulasi sel-sel  $\beta$  dari pulau langerhans, sehingga meningkatkan sekresi insulin dengan cara berikatan dengan reseptornya yang menyebabkan tertutupnya kanal  $K^+$  dan terbukanya kanal  $Ca^{+}$  sehingga terjadi proses depolarisasi. Hal ini menyebabkan pelepasan insulin secara eksositosis dari tempat penyimpanannya (Sahay, 2014).

Sulfonilurea juga memiliki beberapa efek ekstrapankreatik, yaitu salah satunya di dalam hepar akan terjadi peningkatan glikolisis, sintesis glikogen dan lemak, menurunkan glukoneogenesis dan oksidasi asam lemak. Efek sampingnya yang terpenting adalah hipoglikemia yang dapat terjadi secara terselubung. Agak jarang terjadi gangguan lambung-usus, sakit kepala, pusing, gangguan kulit alergi dan berat badan bisa naik.



(Sahay, 2014)

Gambar 2.1 Mekanisme kerja Sulfonilurea

c.  *$\alpha$ -glucosidase inhibitors*

Bekerja sebagai penghambat kompetitif enzim  $\alpha$ -glukosidase di *brush border* usus yang bertanggung jawab untuk pemecahan oligosakarida dan disakarida menjadi monosakarida. Efek samping utama pada saluran cerna termasuk mual, muntah dan diare (Singh, 2014).

d. Insulin

Insulin merupakan farmakoterapi dengan pemberian secara intravena yang umumnya lebih disukai karena waktu paruhnya pendek dan mudah dititrasi (Tarigan, 2014).

2.1.8 Komplikasi

Pada keadaan DM yang tidak terkontrol dapat terjadi komplikasi metabolik akut maupun komplikasi vaskuler kronik, baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler.

1. Kerusakan saraf (Neuropati)

Diabetik neuropati merupakan suatu komplikasi yang umum terjadi pada penderita DM baik tipe 1 maupun tipe 2. Neuropati perifer akan meningkatkan resiko terjadinya ulkus pada kaki, sedangkan neuropati otonom menyebabkan gastroparesis, hipotensi postural, dan diare (Holt, 2010).

2. Kerusakan ginjal (Nefropati)

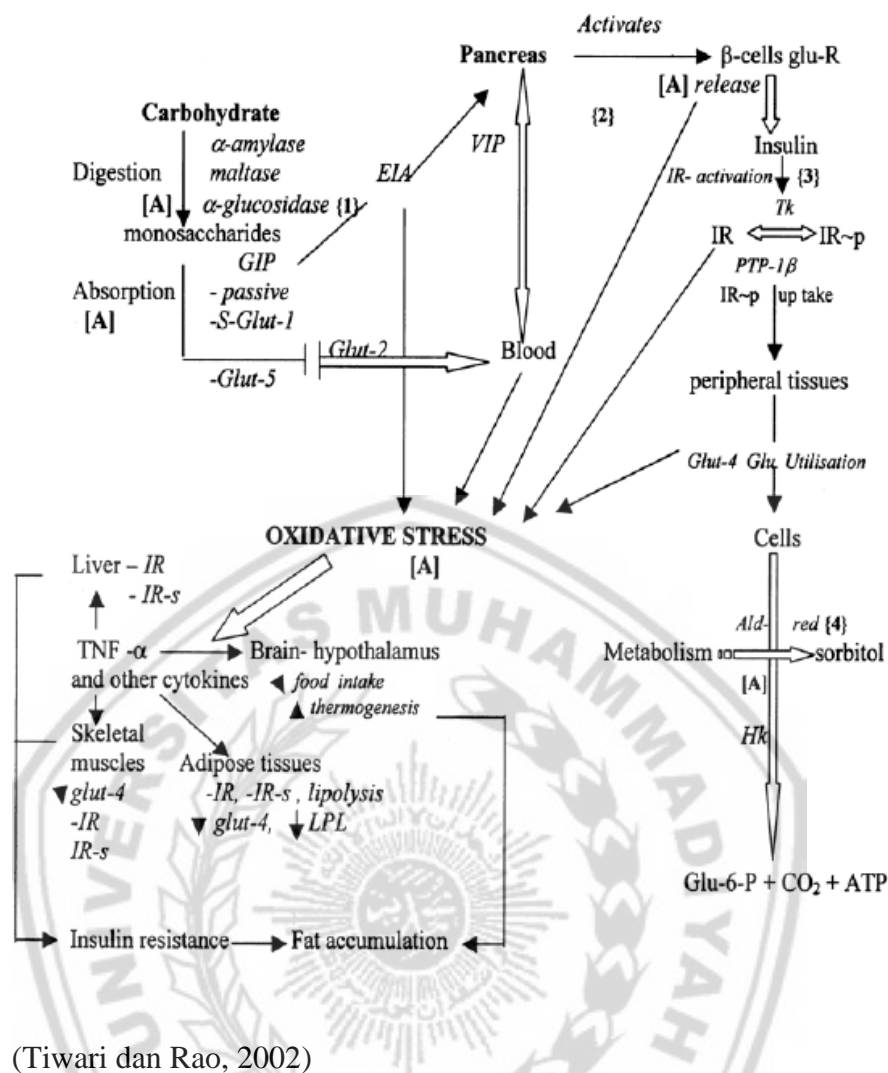
Nefropati diabetik ditandai dengan peningkatan ekskresi albumin urin secara bertahap, yang dapat terjadi selama bertahun-tahun, disertai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) (Marshall, 2017).

### 3. Kerusakan mata (Retinopati)

Penyakit ini ditandai oleh lesi di retina yang berhubungan dengan gangguan aliran darah retina, bisa merusak mata dan menjadi penyebab utama kebutaan (Bek, 2017).

### 4. Gangguan pada hepar

Gangguan hati yang sering ditemukan pada penderita DM adalah perlemakan hati atau *fatty liver*, biasanya (hampir 50%) pada penderita DM tipe 2 dan obes. Kelainan ini jangan dibiarkan karena bisa merupakan pertanda adanya penimbunan lemak di jaringan tubuh lainnya (Ndraha, 2014). Akumulasi lipid di hati atau steatosis yang terkait dengan resistensi insulin pada penderita DM disebut *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Krisnuhoni, 2015). Steatosis dalam NAFLD biasanya dilihat sebagai steatosis makrovesikular di mana satu vakuola lemak besar mengisi hepatosit dan memindahkan nukleus ke pinggiran. Steatosis makrovesikular sendiri dianggap memiliki prognosis yang baik dengan sangat jarang menjadi fibrosis atau sirosis. Di sisi lain, steatosis mikrovesikular difus menunjukkan defek  $\beta$ -oksidasi mitokondria yang parah dan bisa sembuh, atau berakhir dengan kematian jika tidak ditangani dengan transplantasi hati (Tandra, *et al* 2012).



Gambar 2.2  
Metabolisme karbohidrat dan proses yang menyebabkan timbulnya diabetes

S-Glut-1: Sodium glucose co-transporter-1; GIP: gastrointestinal peptide; VIP: Vasoactive intestinal peptide; EI: Entero-insular axis; glu-R: Glucose receptor; IR: Insulin receptor; IR-s: Insulin receptor substrate; Tk: Tyrosine kinase enzyme; PTP: Protein phosphotyrosin phosphatase; TNF: Tumour necrosis factor; Ald-Red: Aldose reductase; Hk: Hexokinase; LPL: Lipoprotein lipase

## 2.2 Jahe

### 2.2.1 Taksonomi Jahe

Kingdom : *Plantae*



Divisi : *Spermatophyta*  
Sub Divisi : *Angiospermae*  
Kelas : *Monocotyledoneae*  
Ordo : *Zingiberales*  
Famili : *Zingiberaceae*  
Genus : *Zingiber*  
Spesies : *Zingiber Officinale Roxb*

(Rukmana, 2017).

#### 2.2.2 Morfologi Jahe

Secara morfologi, tanaman jahe terdiri atas akar, rimpang, batang, daun, dan bunga. Perakaran tanaman jahe merupakan akar tunggal yang semakin membesar seiring dengan umurnya, hingga membentuk rimpang serta tunas-tunas yang akan tumbuh menjadi tanaman baru. Batang tanaman jahe merupakan batang semu yang tumbuh tegak lurus. Batang ini terdiri atas seludang-seludang dan pelepah daun yang menutup batang. Bagian luar batang licin dan mengilap, serta mengandung banyak air.

Daun tanaman jahe, berbentuk lonjong dan lancip menyerupai rumput-rumputan besar. Ukuran panjang daun sekitar 5-25 cm dan lebar 0,8-2,5 cm. Bagian ujung daun agak tumpul dengan panjang lidah 0,3-0,6 cm. Bila daun mati pangkal daun tetap hidup dalam tanah. Jika tersedia cukup air, bagian pangkal daun ini akan ditumbuhi tunas dan menjadi rimpang yang baru.

Bunga tanaman jahe, terletak pada ketiak daun pelindung. Bentuk bunga bervariasi : panjang, bulat telur, lonjong, runcing, atau tumpul. Bunga berukuran panjang 2-2,5 cm dan lebar 1-1,5 cm (Rukmana, 2017).



(Rukmana, 2017)

Gambar 2.3 Tanaman jahe dan rimpang jahe

### 2.2.3 Kandungan Jahe

Dalam sebuah penelitian, diketahui bahwa jahe memiliki senyawa aktif yang bermanfaat bagi tubuh. Senyawa aktif tersebut adalah *vallinoids*, *gingerol*, *paradol*, *shogaols*, *zingerone*, *galanals A* dan *B* (Rahmani, 2014). Beberapa komponen utama dalam jahe, seperti *gingerol*, *shogaol* dan *zingerone* memiliki antioksidan di atas vitamin E (Hidayat, 2015). Gingerol, terutama [10]-gingerol, [6]-shigeol dan zingerone bertindak sebagai scavenger DPPH, superoxide ( $O_2^-$ ) dan hydroxyl radicals (OH) (Bardsley, 2013). Mekanisme gingerol melindungi sel  $\beta$  pankreas dengan bertindak pada kompleks kanal ion reseptor 5-HT<sub>3</sub>, mengikat situs *modulatory* yang berbeda dari situs pengikatan pengikatan 5-hydroxytryptamine (serotonin) sehingga berpengaruh pada sintesis insulin dan mencegah hiperglikemia (Hussain, 2018).

Antioxidant components	Water		Methanol	Ethanol	Methanol (80%)	Ethanol (80%)	Acetone
	(0.060)	(0.010)					
Total polyphenols mg/100 g	840 ± 2.1	838 ± 3.0	510 ± 2.2	565 ± 4.1	780 ± 5	800 ± 4.3	325 ± 1.9
Tannin g/100 g	1.51 ± 0.05	1.34 ± 0.08	1.12 ± 0.05	0.98 ± 0.03	1.28 ± 0.01	1.15 ± 0.1	0.67 ± 0.08
Flavonoids g/100 g	2.98 ± 0.06	1.371 ± 0.01	0.685 ± 0.005	0.278 ± 0.003	0.404 ± 0.002	0.352 ± 0.002	0.249 ± 0.002
Total antioxidant activity $\mu\text{mol/g}$ of sample	73529.4 ± 121	79400 ± 88	98822.5 ± 74	91176.25 ± 66	85294 ± 47	80000 ± 38	32056 ± 27

All values in this table represent the mean  $\pm$  SD (n = 4).

(Adel dan Prakash, 2010)

Gambar 2.4

Komponen antioksidan dan total antioksidan pada jahe dengan pelarut yang berbeda

Kandungan polifenol flavonoid dalam jahe mencegah penyakit arteri koroner dengan mengurangi kadar kolesterol plasma atau dengan menghambat oksidasi LDL. Studi mekanistik menunjukkan bahwa jahe meningkatkan regulasi ekspresi gen reseptor LDL dan menurunkan regulasi 3-hidroksi-3-methylglutaryl-CoA reduktase (HMG CoA) reduktase gen di hati tikus, meningkatkan aktivitas hati 7- $\alpha$  hidroksilase, menekan sintesis kolesterol, menghambat oksidasi LDL dan agregasi, dan mempromosikan penyerapan dan katabolisme kolesterol LDL (Shivashankara, 2013).

## 2.3 Kayu Manis

### 2.3.1 Taksonomi Kayu Manis

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Sub Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliidae*

Ordo : *Laurales*

Famili : *Lauraceae*

Genus : *Cinnamomum*

Spesies : *Cinnamomum zeylanicum*

(Sunanto, 2009)

### 2.3.2 Morfologi Kayu manis

Tanaman berbentuk perdu. Tingginya mencapai, 2-3 m. Cabang-cabang agak lunak dan terbagi. Daun tersusun selang-seling pada satu tangkai, berbentuk lonjong sampai bundar dengan panjang 2,5 cm dan lebar 1,25-3 cm. Bunga bertangkai atau berkelompok tiga. Buah bertangkai panjang 1,25 cm (Hidayat, 2015).

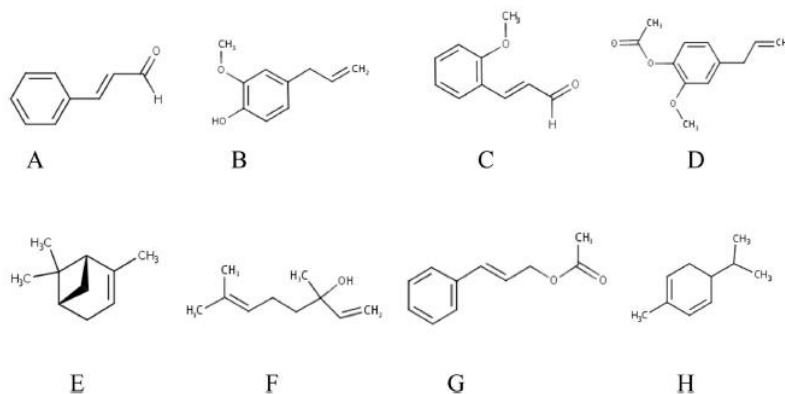


(Hidayat, 2015)

Gambar 2.5 Morfologi dan pelepah kayu manis

### 2.3.3 Kandungan Kayu Manis

Kandungan disetiap bagian tumbuhan kayu manis memiliki senyawa aktif yaitu, daun memiliki senyawa aktif euganol, batang memiliki cinnamaldehyde, akar memiliki senyawa camphor, dan bunganya juga memiliki senyawa aktif seperti cinnamyl-acetate (Mollazadeh, 2016).



(Ribeiro-santos, 2017)

Gambar 2.6  
Struktur polifenol *Cinnamomum zeylanicum*

(A) Cinnamaldehyde, (B) Eugenol, (C) 2-methoxy-cinnamaldehyde, (D) Acetylene, (E) a-Pinene, (F) Linalool, (G) Cinnamyl acetate, (H) a-Phellandrene

Part of the plant	Compound
Leaves	Cinnamaldehyde: 1.00 to 5.00% Eugenol: 70.00 to 95.00%
Bark	Cinnamaldehyde: 65.00 to 80.00% Eugenol: 5.00 to 10.00%
Root bark	Camphor: 60.00%
Fruit	<i>Trans</i> -Cinnamyl acetate (42.00 to 54.00%)
<i>C. zeylanicum</i> buds	Terpene hydrocarbons: 78.00% <i>Alpha</i> -Bergamotene: 27.38% <i>Alpha</i> -Copaene: 23.05% Oxygenated terpenoids: 9.00%
<i>C. zeylanicum</i> flowers	( <i>E</i> )-Cinnamyl acetate: 41.98% <i>Trans-alpha</i> -Bergamotene: 7.97% Caryophyllene oxide: 7.20%

(Rao dan Gan, 2014)

Gambar 2.7  
Komponen fitokimia pada tiap bagian yang berbeda pada kayu manis

Selain itu, kayu manis juga mengandung karbohidrat, protein, vitamin A, B, C, D, E, K.

Component	Units	Cinnamon					<i>C. zeylanicum</i> <sup>a</sup>		<i>C. cassia</i> <sup>b</sup>	
		Bark	Stick				Powder		Bark	Bark
Water	g/100 g	5.1	10.0	9.4	10.4	10.6	10.58	10.0	9.45	7.70
Ash	g/100 g	2.4	3.6	3.9	—	—	—	—	3.77	2.89
Total Protein	g/100 g	3.5	4.0	3.6	3.96	3.99	3.9	3.9	4.99	4.10
Total lipid (fat)	g/100 g	4.0	1.2	3.5	1.88	1.24	3.2	3.2	4.69	4.65
Fibre	g/100 g	33.0	53.1	—	43.5	53.1	54.3	24.4	21.27	33.41
Carbohydrate	g/100 g	—	28.1	—	36.6	—	80.59	55.5	55.83	47.25
Carbohydrate; by difference	g/100 g	—	81.2	79.6	—	—	—	—	—	—
Total Sugars	g/100 g	—	0	—	28.8	2.17	—	—	—	—
Energy	Kcal/100 g	258	243	364	266	247	373	253	285	247
Vitamins										
Vitamin A	RE (µg)	—	9.33	1	—	15	25.8	26	—	—
Retinol	µg	—	0	0	0	—	—	0	—	—
β-carotene	µg	—	112	—	134	—	—	156	—	—
Vitamin D	µg	—	0	0	0	0	0	0	—	—
Vitamin E; α-tocopherol	mg	—	2.32	—	1.16	2.32	0.01	0.01	—	—
Vitamin K	µg	—	—	—	—	31.2	—	—	—	—
Vitamin B1, Thiamin	mg	—	0.02	—	0.04	0.02	0.08	0.08	—	—
Vitamin B2, Riboflavin	mg	—	0.04	0.14	0.07	0.04	0.14	0.14	—	—
Vitamin B3 Niacin	mg	—	1.33	1.3	1.32	1.332	1.3	1.30	—	—
Vitamin B6	mg	—	0.158	—	0.19	0.16	0.25	0.25	—	—
Vitamin B9 Folate	µg	—	6.0	0	38	6	29	0	—	—
B12	µg	—	0	0	0	0	0	—	—	—
Vitamin C	mg	—	3.80	—	11.9	3.8	28.5	28	—	—
Fatty acids										
Total saturated	g/100 g	—	0.53	0.96	0.51	0.345	0.65	0.65	—	—
Total monounsaturated	g/100 g	—	0.38	0.70	0.37	0.25	0.48	0.48	—	—
Total polyunsaturated	g/100 g	—	0.02	0.16	0.23	0.07	0.53	—	—	—
References		Gul & Safdar, 2009 DTU, 2015 MEXT, 2015 ANSES, 2012 USDA, 2016 BEDCA, 2007 BDA, 2015 Al-Numair et al., 2007								

(Ribeiro-Santos, 2017)

Gambar 2.8  
Komposisi nutrisi *Cinnamomum zeylanicum* dan *Cinnamomum cassia*

Pada batang tanaman kayu manis menunjukkan kandungan tertinggi pada DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) *radical scavenging activity* (12.2%) diikuti pada akar kayu manis (8.83%). Total flavonoid (*Gallic Acid Equivalent* [GAE]/g of dry weight) pada daun menunjukkan nilai tertinggi 24.28 mg GAE/g DW, diikuti biji kayu manis dengan 5.547 mg GAE/g DW. Total fenol tertinggi terdapat pada akar 0.22 mg GAE/g DW, sementara bijinya senilai 0.059 mg GAE/g DW menunjukkan nilai terendah (Bernard et al., 2014).

## 2.4 Cengkih

### 2.4.1 Taksonomi Cengkih

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Tracheophyta*

Sub Divisi : *Spermathophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*  
Ordo : *Myrtales*  
Famili : *Myrtaceae*  
Genus : *Syzygium*  
Spesies : *Syzygium aromaticum (L.)*

(ITIS Organization, 2011)

#### 2.4.2 Morfologi Cengkih

Cengkih memiliki empat jenis akar, yaitu akar tunggang, akar lateral, akar serabut, dan akar rambut. Akar tunggang dan akar lateral mempunyai ukuran yang relatif besar. Sistem akarnya tunggang, akar ini merupakan akar pokok (berasal dari akar lembaga) yang kemudian bercabang-cabang. Bentuk akar tunggangnya termasuk berbentuk tombak (fusiformis) pada akar tumbuh cabang yang kecil-kecil. Akar cengkih dapat menahan hingga puluhan bahkan ratusan tahun.

Batang berbentuk bulat, tinggi sekitar 10-20 m dan permukaan batangnya kasar. Daun cengkih berwarna hijau berbentuk bulat telur memanjang dengan bagian ujung dan pangkalnya menyudut. Cengkih juga memiliki bunga ketika berumur 4,5 tahun – 8,5 tahun. Bunga cengkih merupakan bunga tunggal, berukuran kecil (panjang 1-2cm) dan tersusun dalam satu tandan dan keluar pada ujung-ujung ranting. Bunga cengkih ketika masih muda berwarna keungu-unguan, kemudian berubah menjadi kuning kehijaun dan terakhir kembali lagi ke merah muda ketika tua (Sunaryo, 2015).





(Sunaryo, 2015)

Gambar 2.9 Morfologi dan bunga cengkih

#### 2.4.3 Kandungan Cengkih

Cengkih memiliki berbagai macam senyawa aktif yaitu : *Eugenol*, *isoeugenol*, *acetyleneugenol*, *sesquiterpene*, *pinene*, *vanillin*, *gallic acid*, *flavonoids*, dan *phenolic acids*. Eugenol (4-allyl-2-methoxyphenol) adalah senyawa bioaktif yang memiliki antioksidan terbanyak. Sebagai bahan makanan, *Food and Drug Administration* (FDA) mengklasifikasikan eugenol sebagai substansi yang aman untuk dimakan (Yashin, 2017).

Etanol dan air adalah pelarut yang paling tepat untuk mengekstraksi senyawa fenol (*ca.* 230 mg GAE g<sup>-1</sup> extract) dan pelarut air juga merupakan pelarut untuk mengekstraksi kandungan flavonoid (17.5 mg QE g<sup>-1</sup> extract). Potensi dari antioksidan dari ekstrak cengkih ditentukan menggunakan DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) (25.3- 91.4%), ABTS+ (2, 2'-azino bis-(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) (49.4-99.4%),  $\beta$ -carotene-linoleic bleaching assay dan ferric reducing antioxidant power (FRAP) (El-Maati Mohamed F Abo, 2016).



S.No	RT	Name of the compound	Molecular formula	Molecular weight	Peak area
1	9.35	Phenol, 4 (2-propenyl)	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	134	0.50%
2	11.29	Eugenol	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	164	88.71%
3	12.07	Benzaldehyde 3-hydroxy-4- methoxy	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	152	0.18%
4	12.57	Carophyllene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	204	1.09%
5	13.21	Humelene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	204	0.26%
6	14.12	Phenol, 2 methoxy -4 (2- propenyl acetate)	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	206	2.81%
7	14.26	Naphthalene, 1,2,4a, 5,8.8a-hexahydro-4,7, dimethyl-1 (1-methyl ethyl)	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	204	0.66%
8	14.34	Napthalene, 1, 2,3,4 tetrahydro-1,1,6-trimethyl	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub>	174	0.30%
9	15.89	3-nonenoic acid	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	156	0.22%
10	16.15	Copaene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	204	0.15%
11	16.85	Carophyllene oxide)	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	220	0.33%
12	17.01	2 3 4 trimethoxy acetophenone	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	210	1.56%
13	20.15	4a-7-methano-49h- naphth (1,8a-b) oxirne, Octahydro- 4,4,8,8 – (tetra methyl)	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	220	0.29%
14	27.81	Anethole	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O	148	0.31%
15	29.35	Phenol -2 methoxy -6 – (1-propenyl)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	164	0.22%
16	30.41	Phenol -2 methoxy - 4 – (2-propenyl acetate)	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	206	0.21%
17	31.17	Squalene	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub>	410	0.19%
18	33.42	Tetratetracontane	C <sub>44</sub> H <sub>90</sub>	618	0.75%
19	34.28	di- a- tocopherol	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub>	430	0.33%

(Sarasa, 2017)

Gambar 2.10  
Kandungan cengkih (*Syzygium aromaticum*) dalam ekstrak etanol

## 2.5 Hepar

### 2.5.1 Anatomi

Hepar adalah salah satu organ vital yang terletak di rongga abdomen (Snell, 2012). Hepar merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia yang didalamnya terdapat unit struktural dan fungsional yaitu lobulus hepatic (Kierszenbaum, 2016). Hepar secara anatomi mempunyai empat lobus (kanan, kiri, kuadratus, caudatus). Secara fungsional terdiri dari dua

bagian, di sebelah kanan, bagian anterior (segmen 5 dan 8) dan posterior (segmen 6 dan 7) dipisahkan oleh vena hepatica kanan; dan di sebelah kiri, bagian lateral (Segmen 2 dan 3) dan bagian medial (segmen 4) (Siriwardena et al, 2014).

Pada tikus dan mencit mempunyai struktur anatomi yang hampir sama dengan manusia sehingga banyak digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian. Hepar pada tikus juga memiliki empat lobus (kanan, medial, kiri, dan caudal). Lobus kiri merupakan lobus terbesar dan lokasi yang sering digunakan untuk membuat preparat histologi (Knoblaugh, 2012).

#### 2.5.2 Fisiologi Hepar

Hepar merupakan jembatan penghubung antara saluran cerna dan organ-organ dalam tubuh lainnya, oleh sebab itu hepar merupakan organ yang berperan dalam homeostasis metabolisme. Hepar merupakan organ yang sangat rentan terhadap jejas sampah metabolit, zat toksik, mikroba dan jejas oleh gangguan sirkulasi. Hepar dapat menyaring semua zat yang masuk ke tubuh, seperti asam amino yang digunakan untuk sintesis protein, glukosa dan lemak yang akan disimpan sementara di hepar, sedangkan zat berbahaya seperti alkohol, obat-obatan akan di detoksifikasi.

Hepar memiliki kemampuan regenerasi sel yang bagus bahkan pada kerusakan hati akut dan berat, reseksi atau pengangkatan jaringan hepar hingga 60% pada individu normal akan menyebabkan gangguan fungsi sesaat dan minimal, namun kemudian akan mengalami perbaikan dalam 4-

6 minggu. Seseorang yang mengalami nekrosis hati luas atau masif sebagian besar akan mengalami restorasi atau penyembuhan sempurna (Krisnuhoni, 2015).

Fungsi hepar sebagai sistem buffer glukosa darah sangat penting. Salah satu fungsi hepar yang penting adalah menjaga homeostasis glukosa. Hepar merupakan organ yang dapat memenuhi kebutuhan glukosa di jaringan dalam tubuh. Hepar juga mengubah glukosa dan fruktosa dalam makanan menjadi glikogen dan disimpan atau glukosa yang berlebihan dalam hepar diubah menjadi lemak. Selain itu glikogen yang ada dapat diubah oleh sel hepar menjadi glukosa jika dibutuhkan dan asam amino menjadi glukosa (glukoneogenesis) (Nurlaili, 2010).

Hepar juga merupakan tempat terjadinya biosintesis sebagian protein plasma darah. Selain sintesis protein plasma, hepar juga mensintesis berbagai macam enzim yang sebagian besar berbentuk protein diantaranya enzim aminotransferase yaitu *Aspartat aminotransferase* (AST) yang disebut SGOT dan *Alanin Aminotransferase* (ALT) yang juga disebut SGPT (Saraswati, 2015).

#### 2.5.3 Metabolisme Lemak Hepar

Asam lemak bebas atau *free fatty acid* (FFA) di transpor dari jaringan adiposa ke hepar dan disimpan dalam bentuk trigliserida. Selain trigliserida, di dalam sel hepar juga mengandung sejumlah besar fosfolipid dan kolestrol, yang secara kontinu disintesis oleh hepar. Trigliserida dalam hepar kemudian di hidrolisis, FFA di transpor ke mitokondria dan didegradasi menjadi asetil koenzim A melalui oksidasi

beta. Namun bila insulin tidak tersedia, glukosa tidak akan memasuki jaringan adiposa dan hepar (Ilyas, 2014).

#### 2.5.4 Gangguan hepar pada hiperglikemia

Terdapat sejumlah kelainan hepar yang dapat dimasukkan ke dalam kategori penyakit genetik, metabolik dan infiltratif. Gangguan hepar pada kondisi hiperglikemia dapat diakibatkan karena peningkatan stress oksidatif. Stress oksidatif yang meningkat dapat diindikasikan oleh penurunan kadar GSH (Rodrguez, 2108). GSH (Glutation) berperan dalam pemeliharaan status tiol redoks sebuah sel, perlindungan terhadap kerusakan oksidatif. Penelitian terbaru telah menemukan peran GSH dalam mengatur ekspresi gen, apoptosis dan transportasi membran molekul endogen dan eksogen. GSH merupakan komponen kunci dalam regulasi homeostasis reduksi-oksidasi. Perubahan kadar GSH atau deregulasi status redoks sangat berhubungan dengan kejadian penyakit antara lain TB paru, kardiovaskular, neurodegeneratif, kanker, penuaan, AIDS, *cystic fibrosis*, gangguan hati, diabetes melitus dan penyakit komplikasi terkait (Yuniastuti, 2016).

Akumulasi oksidatif stres dan inflamasi menyebabkan kerusakan endothelial dan ketidakseimbangan hemodinamik seiring berjalannya kerusakan hepar dan progresifitas kolaps vaskular yang dimediasi oleh aktivitas makrofag, neutrofil, iNOS dan aktivitas peroksinitrat (Nickovic, 2018). *Inducible Nitric oxide Synthases* (iNOS) mengindikasikan adanya inflamasi dan produksi yang berlebihan dari *nitric oxide* (NO) (Lind, 2017). Peningkatan iNOS juga terjadi pada

jaringan hati dengan kondisi tikus yang mengalami hiperglikemi (Rodrguez,2018).

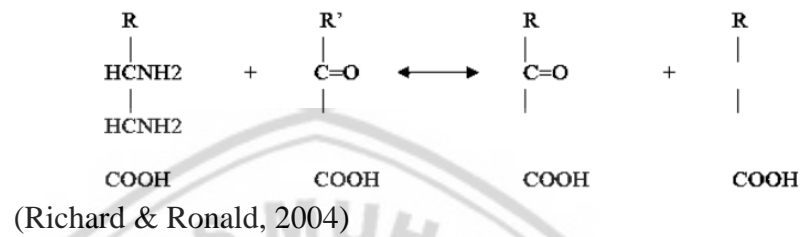
Stres oksidatif yang meningkatkan ROS akan memicu terjadinya peroksidasi lemak dan respon inflamasi . Sel hepatosit yang berisikan lemak sangat sensitif terhadap metabolit hasil peroksidasi lemak sehingga dapat merusak mitokondria dan membran plasma, dan mengakibatkan apoptosis sel. Selain itu adanya stres oksidatif atau pelepasan lemak visceral akan meningkatkan kadar TNF, IL-6, dan MCP-1 *chemokine*, yang berperan dalam terjadinya inflamasi dan kerusakan jaringan hati (Krisnuhoni, 2015).

## 2.6 Enzim Transaminase

SGPT dan SGOT adalah enzim aminotransferase yang paling sensitif dan paling banyak digunakan di hepar. Apabila ada kerusakan hepar, maka enzim yang berada pada sel – sel hepar akan masuk ke dalam darah, sehingga akan meningkatkan kadar enzim SGOT dan SGPT di dalam darah, hal tersebut merupakan tanda bahwa ada kerusakan hepar (Singh et al, 2011). Pada cedera sel hepar terjadi kerusakan membran sel dan organel yang akan menyebabkan enzim intrasel masuk ke dalam pembuluh darah sehingga kadar enzim yang meningkat dalam darah dapat diukur misalnya, SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) SGPT, (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) SGOT, dan  $\gamma$ -GT (*Gamma-glutamyl transpeptidase*) (Nurlaili, 2010).

SGOT banyak ditemukan pada beberapa organ seperti : jantung, hepar, otot, otak, dan ginjal. SGPT sendiri lebih banyak ditemukan pada

organ hepar. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT akan terjadi jika adanya pelepasan enzim secara intraseluler ke dalam darah yang disebabkan nekrosis sel-sel hepar atau adanya kerusakan hepar secara akut (Wibowo, *et al.*, 2009). Kadar normal SGOT mencit adalah 73,6-208,4 U/L dan SGPT mencit adalah 40,8-50 U/L (Inayatillah, 2016).



Gambar 2.11 Struktur Kimia Enzim Transaminase

Pada peningkatan permeabilitas membran sel, enzim keluar dari sel. Aktivitas SGPT dan SGOT meningkat pada penyakit hepatoseluler akut. Penentuan aktivitas SGPT dianggap sebagai tes yang lebih sensitif dan spesifik untuk adanya kerusakan hepatoseluler akut. Sedangkan kenaikan aktivitas SGOT biasanya lebih tinggi pada kerusakan hepar kronik. Maka pada inflamasi dimana terdapat kebocoran enzim sitoplasma ke dalam peredaran darah, aktivitas SGPT meningkat lebih tinggi dari SGOT (Akbar, 2004). Dalam kondisi normal enzim yang dihasilkan oleh sel hepar konsentrasinya rendah. Fungsi dari enzim-enzim hepar tersebut hanya sedikit yang diketahui. Nilai normal kadar SGOT < 35 U/L dan SGPT < 41 U/L (Pratt, 2010).

#### 2.6.1 Enzim transaminase pada hiperglikemi

Peningkatan enzim SGOT dan SGPT hanya bisa dijelaskan pada sel hati yang mengalami inflamasi sehingga menyebabkan permeabilitas sel

meningkat dan terjadi kebocoran plasma. Salah satu kondisi pada pasien hiperglikemia dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT adalah kondisi inflamasi jaringan hepar. Pada penentuan kondisi inflamasi konsentrasi SGPT dan atau SGOT biasanya mengalami peningkatan ringan sampai sedang, mencapai 1-4 kali dari batas nilai normal dengan rasio SGOT/SGPT kurang dari 1. Sebaliknya yaitu rasio SGOT/SGPT lebih dari 1 berhubungan dengan fibrosis dan progresi penyakit (Juatmadja,2015).

## 2.7 Oksidatif stress pada hiperglikemi

Kondisi hiperglikemi akan menyebabkan peningkatan stress oksidatif. Stress oksidatif adalah kelanjutan dari siklus stres metabolik, kerusakan jaringan dan kematian sel, mengarah pada peningkatan produksi radikal bebas yaitu ROS. Selain itu, kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan overproduksi spesies oksigen reaktif (ROS) oleh rantai transpor elektron mitokondria. Pertahanan jaringan radikal bebas enzim, seperti katalase (CAT) dan dismutase superoksida (SOD), adalah mekanisme antioksidan penting terhadap ROS dan terutama radikal anion superoksida pada mamalia (Chowdhury, 2014).

### 2.7.1 Peran ROS dalam oksidatif stress

Spesies oksigen reaktif (ROS) mewakili sekelompok oksigen yang mengandung molekul berasal dari metabolisme oksigen dalam Sel. ROS termasuk superoksida ( $O_2^-$ ) dan hidroksil ( $OH$ ) radikal bebas, serta ROS lain seperti hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Dalam sel eukariotik, ROS dihasilkan dalam metabolisme proses selama respirasi mitokondria, atau dalam reaksi yang dikatalisis oleh enzim seperti NADPH oksidase (NOX),

xanthine oxidase dan sitokrom P450. Respirasi mitokondria adalah Q4 sumber utama ROS sebagai hasil produksi  $O_2$  dari kompleks I dan III dari rantai transpor elektron, yang diperkirakan untuk mewakili 1-2% oksigen yang dikonsumsi oleh sel.  $O_2$  selanjutnya diubah menjadi ROS lain seperti OH dan  $H_2O_2$ . Pada tingkat fisiologis, ROS merupakan modulator yang penting bagi banyak orang fungsi seluler dari metabolisme, transduksi sinyal menjadi stres tanggapan. Misalnya,  $O_2$  mengoksidasi besi-sulfur (Fe – S) kelompok dalam enzim seperti asconitase. Asconitase berfungsi dalam siklus asam tricarboxylic (TCA) di mana ia mengkatalisasi sitrateto-isocitrate reaksi (Chattarjee, 2014).

Fungsi ROS yang penting adalah bahwa  $H_2O_2$  mengatur aktivitas protein, khususnya yang terlibat dalam pensinyalan sel, melalui oksidasi residu sistein, yang menyebabkan konformasi dan perubahan fungsional. Contoh yang terdokumentasi dengan baik adalah oksidasi sistein aktif dari protein tirosin fosfatase (PTPs) dan lipid fosfatase oleh  $H_2O_2$ , menyebabkan inaktivasi mereka. Ini meningkatkan fosforilasi tirosin dan lipid pembawa pesan kedua yang merangsang pertumbuhan sel, metabolisme dan proliferasi. Selain lipid dan protein fosfat, sistein residu dari banyak protein dapat teroksidasi, memberikan suatu cara mudah untuk sistem redoks untuk mengatur aktivitas protein dan fungsi seluler terkait. Homeostasis sel ROS dipertahankan dengan menyeimbangkan produksi ROS dan aktivitas sistem antioksidan. ROS dapat mencapai tingkat yang berlebihan sebagai akibat ketidakseimbangan dari dua kekuatan yang berlawanan, Produksi ROS dan antioksidan, khususnya di bawah patologi



situasi. ROS yang berlebihan mengoksidasi makromolekul seperti DNA, protein dan lipid, menyebabkan mutasi tinggi, kerusakan seluler organel dan struktur lain dan, dalam keadaan ekstrim, kematian sel apoptosis. Kondisi seperti ini disebut oksidatif menekankan. Jalur penghasil ROS (*inducer*) dan detoksifikasi ROS Jalur (pemulung) diatur secara ketat untuk menghindari oksidatif menekankan. *Dismutation*  $O_2$  dikatalisis oleh superoksida dismutase (SOD), sehingga menimbulkan  $H_2O_2$  dan oksigen molekuler.  $H_2O_2$  selanjutnya diubah menjadi air dan oksigen dalam suatu reaksi dikatalisis oleh katalase dan peroksiredoksin. Selain enzimatik reaksi untuk menghilangkan ROS, sel eukariotik menggunakan *thioredoxin* (Trx) sistem untuk memfasilitasi pembalikan residu sistein teroksidasi.

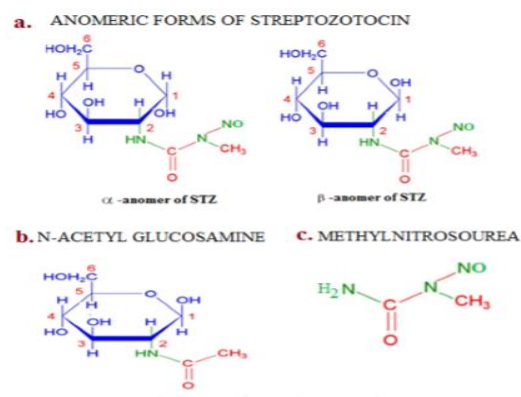
Trx adalah antioksidan protein kecil yang mengurangi substrat melalui sistein tiol-disulfida pertukaran. Ada dua Trx: Trx1 dan Trx2. Trx1 adalah bentuk sitoplasma dan Trx2 adalah mitokondria bentuk. Mereka bertanggung jawab untuk mengurangi peroxiredoxins dan protein seluler teroksidasi lainnya. Untuk mengontrol lingkungan redoks seluler dengan cara yang tepat, gen antioksidan secara transkripsi diatur sebagai respons terhadap kondisi seluler dan lingkungan. Ketika ROS mencapai sitotoksik tingkat, respon stres oksidatif dipicu bahwa, melalui faktor transkripsi, meningkatkan regulasi antioksidan dan perbaikan sel gen. Sistem pengaturan yang dipelajari dengan baik adalah jalur Keap1 / Nrf2 Q5. Peningkatan ROS menyebabkan oksidasi residu sistein di Keap1, menghasilkan pelarian Nrf2 dari ubiquitin Keap1–cullin-3 E3 ligase

kompleks. Stabilisasi protein Nrf2 mentranslokasi ke dalam nukleus dan mengaktifkan program gen respon stres oksidatif (Chattarjee, 2014).

## 2.8 Streptozocin

Streptozotocin(2-deoxy-2-[3-methyl-3-nitrosoourea]1-D glucopyranose) terjadi dalam dua bentuk anomerik,  $\alpha$  dan  $\beta$  (Gambar 2.5), yang dapat dipisahkan dengan teknik Chromatographic (HPLC) . Tersedia sebagai bubuk kristal kuning pucat atau putih. Streptozotocin memiliki berat molekul 265 g / mol, dengan rumus molekul  $C_8H_{15}N_3O_7$  . Struktur molekul STZ mirip dengan 2-deoksi-D-glukosa dengan penggantian pada C2 dengan gugus N-methyl-N-nitrosoourea, yang merupakan bagian sitotoksik STZ dalam merusak sel-sel beta. Streptozotocin adalah senyawa glucosamine nitrosoourea dengan gugus metil yang menempel di salah satu ujung dan molekul glukosa di ujung yang lain. Streptozotocin (STZ) atau [2-deoksi-2-(3-(metil-3-nitrosoureido)-D-gluko piranose] di sintesis oleh *Streptomyces achromogenes*. STZ memiliki struktur analog glukosa (Glu) dan *N-acetyl glucosamine* (GlcNAc) sehingga dapat menembus sel  $\beta$  pankreas melalui afinitas rendah transporter GLUT 2 di membran plasma yang dapat bekerja merusak DNA melalui tiga jalur utama.

**Figure 1: Chemical structure of STZ**



(Eleazu 2013).

Gambar 2.12

Struktur kimia Streptozotocin

Jalur pertama, STZ memicu aktivitas metilasi DNA atau *Deoxyribo Nucleic Acid* dari *methylnitrosourea* terutama pada posisi O<sup>6</sup> guanine membentuk formasi ion carbonium (CH<sub>3</sub><sup>+</sup>) dan mengaktivasi enzim nuclear poly ADP-ribose polymerase (PARP) sehingga mengakibatkan penekanan NAD<sup>+</sup> seluler dan menurunkan jumlah ATP. Jalur kedua, STZ melepaskan *nitrat oksida* (NO) dengan jumlah yang tinggi, senyawa ini mempunyai sifat beracun dan bisa menghambat aktivitas *akonitase* sehingga bisa menyebabkan kerusakan pada DNA yang selanjutnya akan menyebabkan sel B pankreas mengalami nekrosis. Jalur ketiga, STZ menyebabkan kerusakan oksidatif oleh *Reactive Oxygene Species* (ROS). Degradasi ATP mengubah *hypoxanthine* menjadi *xanthine oxidase* yang dapat memicu pembentukan *radikal superoksida* yang selanjutnya senyawa ini terkonversi menjadi senyawa radikal berupa *hidrogen peroksida* dan *radikal hidroksil*. Ketiga jalur ini berperan merusak DNA dan terlibat dalam penghancuran sel  $\beta$  pankreas. Pada proses selanjutnya kerusakan sel  $\beta$  pankreas mengakibatkan sintesis insulin menurun sehingga terjadi peningkatan glukosa dalam darah atau hiperglikemia (Eleazu, 2013).

Berbagai macam dosis dan cara pemberian telah diteliti dalam menginduksi diabetes pada tikus dengan STZ. STZ paling sering diinduksi dengan cara, intraperitoneal (IP) atau intravena (IV). IP menawarkan metode pemberian yang cepat dan mudah, terutama untuk penelitian yang

melibatkan beberapa dosis obat, tetapi toxic STZ bisa masuk ke dalam usus secara tidak sengaja atau ruang sub-dermal dapat mengakibatkan peningkatan moribundity atau penurunan efek diabetogenic. Penelitian lain telah melaporkan bahwa administrasi IV dari STZ menghasilkan model diabetes yang lebih stabil dan dapat direproduksi daripada administrasi IP (Rodea, *et al.*, 2010).

Streptozotocin mudah larut dalam air, keton, maupun alkohol, namun tidak terlalu larut dalam pelarut polar organik (Eleazu dkk, 2013). Dosis yang lazim digunakan untuk induksi diabetes dengan STZ berkisar antara 45 hingga 70 mg/kgBB. Dalam dosis yang terlalu rendah, STZ mampu menginduksi diabetes namun akan segera terjadi *recovery* spontan dari hewan coba. Sebaliknya, apabila dosisnya terlalu tinggi maka akan terjadi peningkatan angka mortalitas hewan coba. Pemberian STZ dengan dosis tunggal diatas 40 mg/kgBB memberikan hasil hiperglikemia dan kerusakan sel pankreas yang stabil selama 3 bulan (Mostafavinia dkk, 2016).

Pada tikus diabetes yang diinduksi STZ, ada peningkatan yang signifikan dalam kadar glukosa plasma, lipid total, trigliserida, kolesterol, lipid peroksida, oksida nitrat dan asam urat. Ada penurunan yang signifikan dalam kadar antioksidan seruloplasmin, protein albumin dan total tiol yang ditemukan dalam plasma tikus diabetes. Tingkat lipid peroksida meningkat secara signifikan pada eritrosit lisat dan homogenat pankreas, hepar dan ginjal, sementara katalase; aktivitas *glutathione*

*peroxidase* dan *superoxide dismutase* (SOD) menurun pada jaringan homogenat pankreas, hepar dan ginjal (Rodea, *et al.*, 2010).

## 2.9 Pengaruh kombinasi jahe, kayu manis dan cengkih pada tikus yang diinduksi Streptozotocin

Jahe memiliki kandungan antioksidan di atas vitamin E, salah satunya adalah gingerol. Gingerol dapat menjadi *scavenger* sel sel  $\beta$  pankreas dengan bertindak pada kompleks kanal ion reseptor 5-HT<sub>3</sub>, mengikat situs *modulatory* yang berbeda dari situs pengikatan pengikatan 5-hydroxytryptamine (serotonin) sehingga berpengaruh pada sintesis insulin dan mencegah hiperglikemia (Hussain, 2018; Li, 2012). Eugenol dapat menurunkan gula darah dengan menghambat enzim  *$\alpha$ -glucosidase* sehingga dapat mengurangi radikal bebas (Singh, 2014).

Kayu manis memiliki kandungan salah satunya adalah *cinnamaldehyde* (CND). sebagai scavenger ROS adalah suatu konstituen aktif berupa *cinnamaldehyde*, *eugenol* dan *camper* (Ngadiwiyana, 2011). CND dibuktikan memiliki efek insulinotropik sehingga mampu meningkatkan *uptake* glukosa melalui translokasi GLUT 4 di jaringan perifer sehingga keadaan hiperglikemi dapat teratasi (Anand, 2010). Cengkih memiliki kemampuan meningkatkan produksi insulin atau dengan memfasilitasi metabolit pada *insulin dependent processes*. Dapat pula menghambat absorpsi glukosa di intestinum sehingga efek ini dapat mengatasi masalah hiperglikemia (Narasimhulu *et al.*, 2014).